



500.43726X00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Y. NAGAOKA, et al

Serial No.: 10/814,240

Filed: April 1, 2004

Title: CHEMICAL ANALYZER AND STRUCTURE FOR CHEMICAL ANALYSIS

LETTER CLAIMING RIGHT OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

May 20, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 USC 119 and 37 CFR 1.55, the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on:

Japanese Patent Application No. 2003-098742
Filed: April 2, 2003

A certified copy of said Japanese Patent Application is attached.

Respectfully submitted,

ANTONELLI, TERRY, STOUT & KRAUS, LLP

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alan E. Schiavelli".

Alan E. Schiavelli
Registration No.: 32,087

AES/rr
Attachment

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月 2日
Date of Application:

出願番号 特願2003-098742
Application Number:

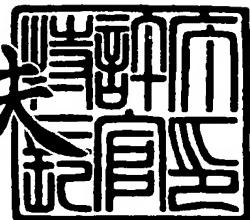
[ST. 10/C] : [JP2003-098742]

出願人 株式会社日立ハイテクノロジーズ
Applicant(s):

2004年 4月 26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 1503002331

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 35/00

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市神立町 502 番地 株式会社 日立製作所
機械研究所内

【氏名】 長岡 嘉浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市神立町 502 番地 株式会社 日立製作所
機械研究所内

【氏名】 竹中 啓

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 882 番地 株式会社 日
立ハイテクノロジーズ 設計・製造統括本部 那珂事業
所内

【氏名】 横林 敏昭

【特許出願人】

【識別番号】 501387839

【氏名又は名称】 株式会社 日立ハイテクノロジーズ

【代理人】

【識別番号】 100075096

【弁理士】

【氏名又は名称】 作田 康夫

【電話番号】 03-3212-1111

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

特願 2003-098742

ページ： 2/E

【プルーフの要否】 要

出証特 2004-3035667

【書類名】 明細書

【発明の名称】 化学分析装置及び化学分析用構造体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料が注入され、前記試料と反応させる試薬が貯蔵され、前記試料と前記試薬とが反応する反応領域を有する構造体を収容する収容部と、前記反応後の前記試料の検出機構と、を備える化学分析装置であって、

前記構造体は、試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、前記試薬カートリッジが接続する接続部と、前記試薬が流れる試薬流路と、前記試料が流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路に連絡する前記反応領域とを有する流路カートリッジと、を備えることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 2】

請求項 1において、前記構造体は回転可能に前記収容部に設置され、前記試料は核酸を含むものであり、前記流路カートリッジは前記試料の核酸を捕捉する捕捉部を有し、前記検出機構は前記構造体の外部に配置されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 3】

請求項 1において、前記試薬カートリッジと前記流路カートリッジとが前記収容部に装着された状態で、前記試薬カートリッジの第一の前記試薬貯蔵部と第二の前記試薬貯蔵部は前記流路カートリッジに形成された前記試薬流路或いは前記試料流路を介して連通した空間が形成されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 4】

請求項 1において、前記試薬カートリッジを複数備え、第一の試薬カートリッジは第二の試薬カートリッジより低い温度で保持された後に前記収容部に収容されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 5】

請求項 4において、前記第一の試薬カートリッジは前記第二の試薬カートリッジより体積が小さいことを特徴とする化学分析装置。

【請求項 6】

請求項 1において、前記流路カートリッジは試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備え、前記流路カートリッジは前記試薬カートリッジより低い温度で保持された後に前記収容部に収容されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 7】

請求項 1において、前記試薬カートリッジを複数備え、前記流路カートリッジの第一の領域に対向して第一の試薬カートリッジが配置され、前記流路カートリッジの第二の領域に対向して第二の試薬カートリッジが配置されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 8】

請求項 1において、前記試薬カートリッジは試薬を複数備え、前記流路カートリッジに対向して前記第二の試薬カートリッジが設置され、前記第二の試薬カートリッジに対向して第一の試薬カートリッジが設置されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 9】

請求項 1において、前記流路カートリッジは前記試料を注入する注入口を備え、前記注入口は、試薬カートリッジ搭載時に、積層方向から見て前記試薬カートリッジで覆われるよう配置されることを特徴とする化学分析装置。

【請求項 10】

特定の化学物質を含む試料の導入部と、前記試料と反応させる試薬を貯蔵する試薬貯蔵部と、前記前記試薬と反応させた試薬から前記化学物質を捕捉する捕捉部とを有する化学分析用構造体であって、

前記構造体は、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、前記試薬カートリッジが接続可能な接続部と、前記試薬が流れる試薬流路と、前記試料が流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する前記反応領域と、を有する流路カートリッジと、を備えることを特徴とする化学分析用構造体。

【請求項 11】

試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬構造体に接続できる接続部と、前記接続部を経て供給される前記試薬が流れる試薬流路と、特定の化学物質を含む試料が

。 流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する反応領域と、前記試薬と反応した前記試料中の前記化学物質を捕捉する捕捉部と、を有する流路構造体。

【請求項 12】

試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬構造体に接続可能に構成され、前記試薬貯蔵部の試薬が供給される接続部と、

特定の化学物質を含む試料を注入する注入口と、

前記注入口から注入された試料から検査対象の遺伝子を含む分離試料を分離する分離部と、

第一の前記接続部から供給された第一の試薬と前記分離試料とを導入して反応させる第一反応部と、

前記反応した前記分離試料から前記遺伝子を捕捉する遺伝子捕捉部と、

第二の前記接続部から供給された洗浄用試薬を前記遺伝子捕捉部へ導く洗浄用試薬流路と、

第三の前記接続部から供給された溶離用試薬を前記遺伝子捕捉部へ導く溶離用試薬流路と、

前記溶離された前記遺伝子を保持する保持部と、を備えることを特徴とする流路構造体。

【請求項 13】

試薬が流下する試薬流路と、特定の化学物質を含む試料が流下する試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する前記反応領域と、を有する流路構造体に接続可能に形成される接続部と、前記試薬を貯蔵する試薬貯蔵部と、前記貯蔵された試薬を前記流路構造体に導く流路と、を備えたことを特徴とする試薬構造体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化学分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

DNAを含む液体試料からDNAを抽出する方法としては、WO 00/78455号公報に、增幅を用いた検査のための微小構造体及び方法が記載されている。この装置では、DNA混合液を無機基体としてのガラスフィルタに通過させた後、洗浄液及び溶離液を通過させてDNAのみを回収している。ガラスフィルタは回転可能な構造体に設けてあり、洗浄液や溶離液等の試薬は同じ構造体内的各試薬リザーバに保持してある。各試薬は構造体が回転することにより発生する遠心力で流動し、各試薬リザーバとガラスフィルタを結ぶ微細流路に設けたバルブを開くことにより試薬がガラスフィルタを通過する。

【0003】

複数の化学物質を含む試料から核酸等の特定の化学物質を抽出し分析する化学分析装置としては、特表2001-527220号公報に、一体型流体操作カートリッジが記載されている。この装置では、一体型カートリッジ内部に溶解液や洗浄液や溶離液等の試薬、及び核酸を捕獲する捕獲構成部品を備え、核酸を含む試料をカートリッジ内部に注入した後、前記試料と溶離液を混合させて前記捕獲構成部品に通過させ、さらに捕獲構成部品に洗浄液を通過させ、さらに捕獲構成部品に溶離液を通過させ、捕獲構成部品を通過した後の溶離液をPCR試薬に接触させ反応チャンバへと流している。

【特許文献1】

WO 00/78455号公報

【特許文献2】

特表2001-527220号公報

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、前記WO 00/78455号公報記載の構造体では、バルブには加熱することで溶けるワックス等を使用しているので、通過した試薬がバルブ部に残り回収したDNAを汚染する可能性がある。すなわちDNA混合液や洗浄液がバルブ部に残り、遠心力で溶離液をガラスフィルタに通過させている工程で、バ

ルブ部に残ったDNA混合液や洗浄液が流れ込む可能性がある。

【0005】

また前記特表2001-527220号公報記載の一体型流体操作カートリッジでは、各試薬をポンプで送液する際、各試薬チャンバと捕獲構成部品を結ぶ微細流路に設けたバルブ等を開くことで試薬が捕獲構成部品を通過する。さらに捕獲構成部品を通過した試薬のうち洗浄液は廃液チャンバへ、溶離液は反応チャンバへと流れるように捕獲構成部品と各チャンバとの間の流路に設けたバルブ等で切り替えている。ポンプで複数の試薬を送液する場合流路壁に試薬が残り、特にバルブ等の障害物があると液が残りやすく、一旦液が残ると流動することができないため、別の試薬との合流部で汚染する可能性がある。また、捕獲構成部品を通過した洗浄液と溶離液とをバルブ等で切り替えて別々のチャンバに流動させる場合、先に廃液チャンバへと流動した洗浄液が反応チャンバへ切り替えるバルブ等の上流流路を汚染するため、溶離液に洗浄液が混入する恐れがある。

【0006】

そこで、本発明の目的は、上記課題の少なくとも一つを解決することができ、液体試料中の特定の化学物質を高精度に抽出する簡易な化学分析装置を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために、本発明は、抽出部と試薬保持部を別構造体とし、予め各試薬を試薬保持部内の各試薬容器に内蔵させる形態を備える。

【0008】

特に試薬保持部を抽出部に装着した状態では、各試薬容器を抽出部内で連通させるのが望ましい。

【0009】

あるいは分析部と試薬保持部は別構造体とし、さらに特定の分析試薬を保持する分析試薬保持部を他の試薬保持部とは別構造体とし、予め各試薬を各試薬保持部内の各試薬容器に内蔵させ、分析試薬保持部を他の試薬保持部とは、異なる温度条件で保存することにより解決できる。

【0010】

特に各試薬保持部を分析部に装着した状態では、各試薬容器を分析部内で連通させるのが望ましい。

【0011】

あるいは特に分析する化学物質毎に異なる分析試薬保持部あるいは異なるその他の試薬保持部を用意し、共通の分析部に装着して分析を行うことが望ましい。

【0012】

これにより、バルブ成分や複数の試薬を備えた場合の試薬間コンタミを抑制できる高性能の分析装置及び分析用構造体を提供することができる。

【0013】

具体的には例えば、以下の形態を有することができる。

(1) 試薬カートリッジと流路カートリッジとを収容する形態の分析装置である。例えば1回分量の複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、試薬カートリッジの接続部、前記複数の試薬が流下する流路を形成された(好ましくはバルブレス)流路カートリッジ、の収容部を備えた分析装置である。

【0014】

具体的には、試料が注入され、前記試料と反応させる試薬が貯蔵され、前記試料と前記試薬とが反応する反応領域を有する構造体を収容する収容部と、前記反応後の前記試料の検出機構と、を備える化学分析装置であって、前記構造体は、試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、前記試薬カートリッジが接続する接続部と、前記試薬が流れる試薬流路と、前記試料が流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路に連絡する前記反応領域とを有する流路カートリッジと、を備えることを特徴とする化学分析装置である。

【0015】

なお、前記構造体は回転可能に設置され、前記試料は核酸を含むものであり、前記流路カートリッジは、前記試料の核酸を捕捉する捕捉部を有する。

【0016】

これにより、特に、検査項目に応じて対象検査に応じた試薬カートリッジと共通流路カートリッジを装着する機構にすることにより、試薬は扱いに注意(温度

管理等)が必要であるので、もし試薬に不具合が生じた場合であっても、試薬カートリッジのみ不具合のない試薬カートリッジを使えばよく流路カートリッジは変更不要で効率的な検査を実施できる。

【0017】

また、対象に応じて流路カートリッジをそのまま使って、対応試薬カートリッジだけ変えるようにすることもでき、ストックスペース、コストを低減することができる分析装置を構成することができる。

【0018】

また、好ましくは、分析実施時には試薬カートリッジ内が流路カートリッジ内と連通したバルブレス構造を構成するようにすることが好ましい。具体的には、前記試薬カートリッジと前記流路カートリッジとが前記収容部に装着された状態で、前記試薬カートリッジの第一の前記試薬貯蔵部と第二の前記試薬貯蔵部は前記流路カートリッジに形成された前記試薬流路或いは前記試料流路を介して連通した空間が形成される。

(2) また、前記(1)において、前記試薬カートリッジは試薬を備えた複数の試薬カートリッジから構成され、第一の試薬カートリッジは第二の試薬カートリッジより低い温度で保持された後に前記分析装置に収容されるものであることを特徴とする。

【0019】

または、前記(1)において、前記流路カートリッジは試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備え、前記流路カートリッジは前記試薬カートリッジより低い温度で保持された後に前記分析装置に収容されるものであることを特徴とする。

(3) また、前記試薬カートリッジは複数備える形態であることが好ましい。

【0020】

例えば、(1)において、前記試薬カートリッジは試薬を備えた複数の試薬カートリッジから構成され、前記流路カートリッジの第一の領域に対向して第一の試薬カートリッジが配置され、前記流路カートリッジの第二の領域に対向して第二の試薬カートリッジが配置されることを特徴とする。

【0021】

或いは、(1)において、前記試薬カートリッジは試薬を備えた複数の試薬カートリッジから構成され、前記流路カートリッジに対向して前記第二の試薬カートリッジが設置され、前記第二の試薬カートリッジに対向して第一の試薬カートリッジが設置されることを特徴とする。

(4) また、化学分析用の各カートリッジ自体も以下の特徴を有する。

特定の化学物質を含む試料の導入部と、前記試料と反応させる試薬を貯蔵する試薬貯蔵部と、前記前記試薬と反応させた試薬から前記化学物質を捕捉する捕捉部とを有する化学分析用構造体であって、前記構造体は、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、前記試薬カートリッジが接続可能な接続部と、前記試薬が流れる試薬流路と、前記試料が流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する前記反応領域と、を有する流路カートリッジと、を備えることを特徴とする化学分析用構造体である。

【0022】

また、個別に見ると、試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬構造体に接続できる接続部と、前記接続部を経て供給される前記試薬が流れる試薬流路と、特定の化学物質を含む試料が流れる試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する反応領域と、前記試薬と反応した前記試料中の前記化学物質を捕捉する捕捉部と、を有する流路構造体である。これは、特定の化学物質を含む試料の導入部と、前記導入された試料中の特定の化学物質を捕捉し、前記試料と反応させる試薬を保持する化学分析用構造体を構成しうる流路構造体であることができる。

【0023】

或いは、試薬が流下する試薬流路と、特定の化学物質を含む試料が流下する試料流路と、前記試薬流路と前記試料流路が連絡する前記反応領域と、を有する流路構造体に接続可能に形成される接続部と、前記試薬を貯蔵する試薬貯蔵部と、前記貯蔵された試薬を前記流路構造体に導く流路と、を備えたことを特徴とする試薬構造体である。これは、特定の化学物質を含む試料の導入部と、前記導入された試料中の特定の化学物質を捕捉し、前記試料と反応させる試薬を保持する化学分析用構造体を構成しうる試薬構造体であることができる。

【0024】

【発明の実施の形態】

図1～図17を参照して、本発明による遺伝子検査装置の一実施例を説明する。

【0025】

図1は本発明による遺伝子検査装置の全体構成図である。遺伝子分析装置1は、モータ11により回転可能に支持された保持ディスク12と、保持ディスク12上に配置された複数の検査モジュール2と、液体の流動を制御するための穿孔機13と、加温装置14及び検出装置15を備えている。操作者は各検査項目ごとに検査モジュール2を用意し、保持ディスク12に装着し、遺伝子検査装置1を起動させる。

【0026】

図2は検査モジュール2の構成図である。検査モジュール2は、試薬カートリッジ本体21に透明な試薬カートリッジカバー22を接合した試薬カートリッジ20を、検査カートリッジ本体31に透明な検査カートリッジカバー32を接合した検査カートリッジ30に装着して構成している。

各試薬は各試薬容器220、230、240、250、260、270に予め所定量だけ分注されている。試薬カートリッジ20の裏面（図3）には、各試薬容器に連通する試薬流出口221、231、241、251、261、271が設けてあり、検査カートリッジ30に装着することで、図4に示す検査カートリッジ30の各試薬流入口321、331、341、351、361、371に接続する。試薬カートリッジ20を検査カートリッジ30に装着した時点で、各試薬容器は各試薬流出口および対応する各試薬流入口を通して検査カートリッジ内で連通する。

【0027】

このように、本実施例の化学分析装置は、試料が導入され、試料と反応させる試薬を保持する構造体である検査モジュール2が収容され、反応させた後の前記試料の検出装置15を備える化学分析装置であって、検査モジュール2は、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジである試薬カートリッジ20と、試薬カートリッジが接続する接続部と、前記複数の試薬が流下する試薬

流路と、前記検査対象物が流下する試料流路と、前記試薬と前記検査対象物が反応する反応領域とを有する流路カートリッジである検査カートリッジ30と、を備えることを特徴とする。

【0028】

なお、前記検査モジュールは回転可能に配置され、前検査対象物は遺伝子を含むものであり、前記流路カートリッジは、前記前記検査対象物の遺伝子を捕捉する捕捉部と前記捕捉した前記遺伝子を保持する保持部とを有する。

【0029】

これにより、特に、検査項目に応じて対象検査に応じた試薬カートリッジ20と共に流路検査カートリッジ30を装着する機構にすることにより、試薬は扱いに注意（温度管理等）が必要であるので、もし試薬に不具合が生じた場合であっても、試薬カートリッジ20のみ不具合のない試薬カートリッジを使えばよく流路カートリッジである検査カートリッジ30は変更不要で効率的な検査を実施できる。

【0030】

また、対象に応じて検査カートリッジ30をそのまま使って、対応試薬カートリッジ20だけ変えるようにすることもでき、ストックスペース、コストを低減することができる分析装置を構成することができる。

【0031】

また、好ましくは、分析実施時には試薬カートリッジ20内が検査カートリッジ内と連通したバルブレス構造を構成するようにすることが好ましい。具体的には、前記試薬カートリッジと前記検査カートリッジとが装着された状態で、前記試薬カートリッジ20のある試薬容器と前記試薬カートリッジの他の試薬容器は検査カートリッジ30に形成された第一の流路を介して連通した空間を形成するよう配置される。

【0032】

また、カートリッジはそれ自体としても特徴を有する。

化学分析用構造体でカートリッジは、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジ30と、試薬カートリッジ30が接続する接続部を備え、前記

複数の試薬が流下する試薬流路と、前記検査対象物が流下する試料流路と、前記試薬と前記検査対象物が反応する反応領域とを有する検査カートリッジ20と、を備えることを特徴とする。

【0033】

個別のカートリッジにおいても、特徴がある。検査カートリッジとしては、試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬構造体である試薬カートリッジに接続可能に構成され、前記試薬貯蔵部の試薬が供給される接続部と、特定の化学物質を含む試料を注入する注入口と、前記注入口から注入された試料から検査対象の遺伝子を含む分離試料を分離する分離部と、第一の前記接続部から供給された第一の試薬と前記分離試料とを導入して反応させる第一反応部と、前記反応した前記分離試料から前記遺伝子を捕捉する遺伝子捕捉部と、第二の前記接続部から供給された洗浄用試薬を前記遺伝子捕捉部へ導く洗浄用試薬流路と、第三の前記接続部から供給された溶離用試薬を前記遺伝子捕捉部へ導く溶離用試薬流路と、前記溶離された前記遺伝子を保持する保持部と、を備える。前記保持部で検出機構による検出が行われるものであってもよい。

【0034】

また、特定の化学物質を含む試料の導入部と、前記導入された試料中の特定の化学物質を捕捉し、前記試料と反応させる試薬を保持する化学分析用カートリッジを構成しうる試薬カートリッジは、前記複数の試薬が流下する試薬流路と、前記検査対象物が流下する試料流路と、前記試薬と前記検査対象物が反応する反応領域とを有する検査カートリッジ20に接続する接続部と、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部と、前記貯蔵された試薬を前記検査カートリッジ20に導く流路とを備える。

【0035】

また、検査カートリッジの上に試薬カートリッジを設置するように形成される点を特徴とする。

【0036】

具体的には、例えば、検査カートリッジに試料を注入する注入口を備え、前記注入口は、試薬カートリッジ搭載時に、積層方向から見て前記試薬カートリッジ

で覆われるよう配置される。これにより、カートリッジ回転時に注入口からの試料の拡散・流出防止を図ることができる。

【0037】

図5に、図2および図4に示したA-A部における試薬カートリッジ20および検査カートリッジ30の縦断面図の主要部を、図6に、試薬カートリッジ20を検査カートリッジ30に装着した状態の上記A-A部に対応する縦断面図を示す。試薬カートリッジ20の下面には、試薬カートリッジ20内に予め貯蔵されている試薬の漏れや蒸発を防ぐため、試薬カートリッジ保護シート23が接着されている。このように、試薬の出口を被うカバーを備える点が特徴である。また、検査カートリッジ30の上面には、検査カートリッジ30内部の汚染を防ぐため、検査カートリッジ保護シート33が接着されている。

【0038】

操作者は、試薬カートリッジ保護シート23および検査カートリッジ保護シート33をはがし、試薬カートリッジ20を検査カートリッジ30に装着する。試薬流出口を構成する突起部（例えば図5の269）は試薬流入口と嵌め合うことで両カートリッジを位置決めし、かつ試薬が検査カートリッジの外に漏れ出することはない。あるいは、検査カートリッジ保護シートの接着している検査カートリッジカバー32に接着剤が添付することで、試薬カートリッジの接合面を接着し、試薬の漏れを防いでもよい。

尚、上記試薬カートリッジに設けた突起部（例えば図5の269）は、検査カートリッジ側に設けてもよい。

【0039】

このように、凹凸構造を有する点を特徴とする。

【0040】

試薬カートリッジ30は試薬容器に連通する流路を備えた突起部を備え、検査カートリッジはこの突起を収容し、前記流路に対応する流路を備えた凹状の入口部を備える点を特徴とする。なお、前記突起部と入口部とは反対側のカートリッジに形成された組合せであってもよい。

【0041】

以下全血を試料として用いた場合のウイルス核酸の抽出及び分析動作を説明する。図7に、操作者による本発明の遺伝子検査装置の操作手順を、図8および図9に遺伝子検査装置内での動作手順を示す。

【0042】

操作者は、真空採血管等で採血した全血を、検査カートリッジ30の試料注入口301より試料容器310に注入し（図10）、図5に示した試薬カートリッジ保護シート23および検査カートリッジ保護シート33をはがした後、試薬カートリッジ20を検査カートリッジ30に装着する（図2）。このとき検査カートリッジ30の試料注入口301は試薬カートリッジ20により塞がれるため、以後試料が検査カートリッジ30より漏れ出ることはない。あるいは試薬カートリッジ20に試料通気孔313を貫通させておき（図2および図3）、空気は通すが試料およびそのミストは通さないフィルタを装着しておき、試料の流动時に通気が可能な状態にしてもよい。

【0043】

このようにして組上げた分析モジュール2を図1の保持ディスク12に必要な数だけ装着し、遺伝子検査装置1を稼動させれば、全血からウイルスの遺伝子が抽出され、最終的に遺伝子が検出される。

【0044】

以下に、遺伝子検査装置1内部での各動作における液の流动状態を図11から図17に示す。

全血501を注入後、モータ11で保持ディスク12を回転する。試料容器310に注入された全血は、保持ディスク12の回転により発生する遠心力の作用で外周側に流动し、血球貯蔵容器311および血清定量容器312を満たし、余分な全血はオーバーフロー細管流路313からオーバーフロー太管流路314を通って全血廃棄容器315へ流れる（図11）。全血廃棄容器315には全血廃棄用通気流路318が設けてあり、検査カートリッジ通気孔302を通して試薬カートリッジ通気孔202から、空気が自由に出入り可能である。オーバーフロー細管流路313からオーバーフロー太管流路314にかけての接続部は急拡大しておりかつオーバーフロー細管流路313の最内周側（半径位置601）にある

ため、全血はオーバーフロー細管流路313を満たした状態で前記接続部で切れる。したがって半径位置601より内周側に液は存在できないので、血清定量容器312の液面も半径位置601になる。また、血清定量容器312から分岐している血清毛細管316にも全血が流れ込み、ここでも全血の最内周部は半径位置601になる。

【0045】

さらに回転を続けると全血501は血球と血清に分離し(遠心分離)、血球502は外周側の血球貯蔵容器311へ移動し、血清定量容器312内は血清503だけになる(図12)。

【0046】

上記一連の血清分離動作時に、試薬カートリッジ20にある各試薬容器の通気孔222、232、242、252、262、272は試薬カートリッジカバー22(図5)で蓋をされていて空気が入らない状態になっている。遠心力により各試薬は試薬容器外周側より流出しようとするが、容器内に空気が入らないため試薬容器内の圧力が低下し、遠心力と釣り合って試薬は流出することができない。しかし回転数が増加し遠心力が大きくなると、試薬容器内の圧力は徐々に低下し、試薬の飽和蒸気圧以下になると気泡が発生する。そこで、図12に示すように、各試薬容器外周側から流出する試薬を一旦内周側に戻すような流路構造(戻り流路223、233、243、253、263、273)とすることで、試薬容器内の圧力低下を抑制し、気泡の発生を防ぐ。このように血清分離動作時には、各試薬は試薬容器に保持されたまま流動しない。

【0047】

所定の時間回転させ血清分離動作が終了すると分析モジュール2は停止し、血清定量容器312内の血清503の一部が血清毛細管316内部に表面張力により毛細管流動し、混合部410と血清毛細管316との接続部である混合部入り口411まで流動し、血清毛細管316を満たす。

【0048】

以下穿孔機13が各試薬容器上流部の通気孔にひとつづつ穴をあけてモータ11を回転し、各試薬を遠心力で流動させる。

【0049】

以下に血清分離終了後の動作を示す。

【0050】

溶解液容器220には血清中のウイルスの膜蛋白を溶解するための溶解液521が分注してある。穿孔機13が溶解液通気孔222に穴をあけた後、モータ11を回転させると、遠心力の作用により溶解液521は溶解液容器220より溶解液戻り流路223を経て、混合部410に流れ込む。また、血清定量容器312内の血清の最内周側（血清分離終了時には半径位置601）が混合部入り口411（半径位置602）より内周側にあるため、遠心力によるヘッド差で血清定量容器312および血清毛細管316内の血清は、混合部入り口411から混合部410に流れ込む（図13）。混合部410は血清と溶解液を混合する部材で構成してある。例えば樹脂やガラス、紙等の多孔性フィルタや繊維、或いはエッティングや機械加工等で製作したシリコンや金属等の突起物などである。

【0051】

血清と溶解液は混合部410で混合し反応容器420へ流れ込む（図14）。反応容器420には反応容器用通気流路423が設けてあり、検査カートリッジ通気孔302を通して試薬カートリッジ通気孔202から、空気が自由に出入り可能である。血清定量容器312から血清毛細管316への分岐部317（半径位置603）は混合部入り口411（半径位置602）より内周側にあるため、サイホン効果により血清毛細管316内の血清はすべて混合部410に流れ出る。一方血清定量容器312の血清は遠心力で血清毛細管316に流れ込むから、血清定量容器312内の血清の液面が分岐部317（半径位置603）に到達するまで血清は混合部410に流出し続け、血清の液面が分岐部317に到達した時点で、血清毛細管316に空気が混入し空になって流動は終了する。すなわち血清分離終了時点での半径位置601から半径位置603までの血清定量容器312、オーバーフロー細管流路313および血清毛細管流路316内の血清が混合部410に流出し、溶解液と混合する。

【0052】

このように、半径位置601から半径位置603までの血清定量容器312、

オーバーフロー細管流路313および血清毛細管流路316を所定の容積（必要血清量）になるよう設計すれば、全血に対する血清の比率が全血試料ごとに異なっても、分析に使用する血清を定量することができる。例えば、血球貯蔵容器の容積を250マイクロリットルとし、必要血清量を200マイクロリットルに設計したとき、全血を500マイクロリットル分注すれば、全血廃棄容器315へ50マイクロリットルの全血がオーバーフローし、残りの450マイクロリットルが血清と血球に分離し、分離した血清のうち200マイクロリットルが混合部410へ流出する。すなわち450マイクロリットルの全血に対して、血清の量が200マイクロリットル以上の全血試料については本発明のデバイスで分析が可能になる。血清の比率が小さい全血に対しては、血球貯蔵容器の容積を大きくし全血試料を多くすればよい。

【0053】

反応容器420では混合した血清と溶解液が反応する。血清と溶解液の混合液が反応容器420に流入した後の反応容器420内の液面は、反応液流路421の最内周部（半径位置604）よりも外周側にあるため、反応液流路421の最内周部を越えることができず、回転中は混合液が反応容器420に保持される。

【0054】

溶解液は、血清中のウイルスや細菌等からその膜を溶解して核酸を溶出させる働きをするが、さらに核酸結合部材301への核酸の吸着を促進させる。このような試薬としては、DNAの溶出及び吸着には塩酸グアニジンを、RNAにはグアニジンチオシアネートを用いればよく、核酸結合部材としては石英やガラスの多孔質材や纖維フィルタ等を用いればよい。

【0055】

血清と溶解液が反応容器420に保持された後、モータ11を停止し、穿孔機13で追加液容器230に空気を供給するための追加液通気孔232に穴をあけ、再びモータ11を回転させると、遠心力の作用により追加液531は追加液容器230より追加液戻り流路233を経て、反応容器420に流れ込み、反応容器内の混合液の液面を内周側に移動させる（図15）。液面が反応液流路421の最内周部（半径位置604）に達すると、混合液は反応液流路の最内周部を越

えて流れ出し、合流流路701を経て核酸結合部材301へ流れ込む。追加液としては、たとえば上述の溶解液を使用すればよい。

【0056】

尚、試料によっては混合液の壁面に対する濡れ性がよく、停止状態では反応液流路421内を毛細管現象で混合液が流動する場合もあり、このときは追加液531を必要としない。

このようにして溶解液と血清の混合液が核酸結合部材を通過すると、核酸が核酸結合部材301に吸着し、液は溶離液回収容器390へと流れ込む。

【0057】

溶離液回収容器390には、溶離液回収容器用通気流路394が設けてあり、検査カートリッジ通気孔302を通して試薬カートリッジ通気孔202から、空気が自由に出入り可能である。核酸結合部材301通過後の廃液391は、混合容器420のときと同様、廃液戻り流路393のために、一旦溶離液回収容器390に保持されるが、廃液量に比べて溶離液回収容器390の容積が十分小さいため、廃液は廃液戻り流路393の最内周側を越え、廃液流出流路399を経て廃液貯蔵容器402へと流出する（図16）。

【0058】

次にモータ11を停止し、穿孔機13で第一洗浄液容器240に空気を供給するための第一洗浄液通気孔242に穴をあけた後、再びモータ11を回転させると、遠心力の作用により第一洗浄液は第一洗浄液容器240より第一洗浄液戻り流路243および合流流路701を経て、核酸結合部材301に流れ込み、核酸結合部材301に付着した蛋白等の不要成分を洗浄する。第一洗浄液としては、たとえば上述の溶解液或いは溶解液の塩濃度を低減した液を使用すればよい。

洗浄後の廃液は、上述の混合液同様、溶離液回収容器390を経て、廃液貯蔵容器402へと流出する。

【0059】

同様の洗浄動作を複数回繰り返す。たとえば、第一洗浄液に引き続き、モータ停止の状態で、穿孔機13で第二洗浄液容器250に空気を供給するための第二洗浄液通気孔252に穴をあけ再びモータ11を回転させ、核酸結合部材301

に付着した塩等の不要成分を洗浄する。第二洗浄液としては、たとえばエタノール或いはエタノール水溶液を用いればよい。

【0060】

同様に第三洗浄液容器260に空気を供給するための第三洗浄液通気孔262の蓋に穴をあける。第三洗浄液は溶離液回収容器390に直接流入し、溶離液回収容器390に付着した塩等の成分を洗浄する。第三洗浄液としては、たとえば滅菌水やpHを7から9に調整した水溶液を用いればよい。

【0061】

このように核酸結合部材301および溶離液回収容器390を洗浄した後、核酸の溶離工程に移行する。

【0062】

すなわちモータ停止の状態で、穿孔機13で溶離液容器370に空気を供給するための溶離液通気孔272の蓋に穴をあけ再びモータ11を回転させ、核酸結合部材301に溶離液571を流す（図17）。溶離液は、核酸を核酸結合部材301から溶離する液で、水或いはpHを7から9に調整した水溶液を用いればよい。特に溶離しやすくするため、40度以上に加温することが望ましい。加温には図1の加温装置14を用い、溶離液回収容器390の上から光を照射すればよい。このようにして回収した核酸は、取り出して検出装置へと注入し、核酸を增幅して検出する。

【0063】

あるいは以下のように、溶離液571として增幅液を使用すれば、溶離液回収容器390内での增幅および検出が可能である。すなわち、モータ停止の状態で、穿孔機13で增幅液貯蔵容器270に空気を供給するための增幅液通気孔272に穴をあけ再びモータ11を回転させ、增幅液571を流す（図17）。增幅液571は酵素試薬の入った酵素試薬容器280を経て、酵素試薬と一緒に酵素試薬混合容器380に入り、一旦增幅試薬が酵素試薬と混合した後、核酸結合部材301を通過し、核酸を溶離する。核酸を溶離した液は液量が溶離液回収容器390の容積より小さく廃液戻り流路393の最内周側を越えることができず、溶離液回収容器内に保持される。增幅液は、核酸を增幅して検出するための試薬

で、デオキシヌクレオシド三リン酸及び蛍光試薬等を含んでいる。増幅方法に応じて、加温装置14を用いて、溶離液回収容器390の上から光を照射して加温し、溶離液回収容器390内で核酸を増幅する。

【0064】

次に検出装置15を溶離液回収容器390の上に移動させ、例えば蛍光発光量を検出する。

【0065】

本発明によれば、試薬の分注操作が不要となり作業不備による試薬の汚染の心配がない。また各試薬の流動を制御するためのバルブを流路途中に設ける必要がなく、流路途中でのバルブ部での液残りは発生せず、前工程での試薬による汚染を防止でき、液体試料中の核酸等の特定成分を高純度に抽出でき、高精度に分析できる。

【0066】

また、本発明によれば、試薬カートリッジを検査カートリッジとは別に供給するため、検査項目に合わせて、例えば検査項目により試薬の液量が異なる場合には、試薬カートリッジのみを検査項目ごとに用意し、検査カートリッジは共通で使用できるため、生産コストを低減できる。

【0067】

あるいは、各検査項目毎に保存しておかなければならぬのは試薬カートリッジのみで、検査カートリッジの保有数は少なくてすみ、保存スペースを小さくできる。特に試薬の温度管理が必要な場合には、試薬カートリッジのみ温度管理すればよく、温度管理に必要なスペースを小さくできる。

あるいは、停電等で試薬に不具合が生じた場合でも、検査カートリッジは独立して使用できるため、試薬カートリッジのみを購入すればよく経済的である。

【0068】

図2に示す実施例では、試薬カートリッジ20を検査カートリッジ30の上に設置していたが、図18に示すように試薬カートリッジ本体21が検査カートリッジ本体31の下に設置することで、試薬カートリッジ本体21を保持ディスクに確実に保持することができる。

【0069】

このように試薬カートリッジの下に検査カートリッジを配置する点を特徴とする。検査カートリッジが試薬カートリッジより幅が大きい場合、試薬カートリッジを保持できるので、回転に伴う機器の破損・脱離を抑制できる。

【0070】

また図2に示す実施例では、各試薬は全て一体の試薬カートリッジ20に貯蔵されているが、増幅試薬によっては低温保存が必要である。そこで図19に示すように増幅試薬容器470のみを別カートリッジとした増幅試薬カートリッジ40を試薬カートリッジ20から分離し、必要に応じて増幅試薬カートリッジ40のみを温度管理すればよい。

【0071】

具体的には、増幅用の特に酵素を含む試薬を増幅カートリッジ40でマイナス20℃程度で保存し、抽出試薬や検出用の蛍光試薬等は試薬カートリッジ20で室温にて保存する。増幅用の酵素等、低温で保存する必要のある試薬は量が少なく、増幅試薬カートリッジ40は、試薬カートリッジ20に比べ小さい。低温用保存庫のスペースを専有しない点で、増幅試薬カートリッジ40を試薬カートリッジ20とは別にするのは有利である。

【0072】

また本発明によれば、異なる温度管理の必要な試薬カートリッジを別々に温度管理できるので、試薬の調整が簡素化できる。

【0073】

図19に示す実施例では、試薬カートリッジ20および増幅試薬カートリッジ40共に検査カートリッジ30に直接装着したが、図20及び図22に示すように、試薬カートリッジ20を検査カートリッジに装着し、増幅試薬カートリッジ90を試薬カートリッジ20に装着しても同様の効果が得られる。図20の実施例では、増幅試薬カートリッジ90内の増幅試薬容器980に増幅試薬を貯蔵し、増幅試薬容器通気孔981に穴をあけることで、増幅試薬を流動させる。試薬カートリッジ20内の検出試薬容器982には常温で保存できる検出試薬が貯蔵されており、増幅試薬が通過するときに混合しながら流れる。さらに検査カート

リッジ30内の検出試薬混合容器983を通過することで、增幅試薬と検出試薬が混合し、流出する。

【0074】

このように、保存温度の異なる試薬対応してカートリッジを別に設けることにより、保存温度が異なる試薬を用いたディスパッケージの分析装置を効果的に提供できる。

【0075】

本実施例は、保存スペースを小さくでき、全体として必要スペースのコンパクト化を図ることができる。前記試薬カートリッジは複数搭載される。ここでは、第一の試薬カートリッジとして增幅試薬カートリッジ90と第二の試薬カートリッジとして試薬カートリッジ20を用いた。

【0076】

例えば、第一の試薬カートリッジは、冷蔵（-20℃程度）保存しておき、酵素（増幅時に使うハイブリダイズする酵素）などを貯蔵する貯蔵容器が形成されていることができる。

【0077】

また、第二の試薬カートリッジは、室温保存（5-40℃程度）され、抽出用試薬、検出試薬：蛍光色素等、を貯蔵する貯蔵容器が形成されていることができる。

【0078】

このため、これらの複数の試薬カートリッジは、第一の試薬カートリッジは第二の試薬カートリッジより低い温度で保持された後に分析装置に収容されるものであることを特徴とする。

【0079】

また、例えば、第一の試薬カートリッジは第二の試薬カートリッジより小さい体積を有することを特徴とする。また、第一の試薬カートリッジに収容される試薬の量或いは数は、第二の試薬カートリッジに収容される試薬の量或いは数より少なくできる。

【0080】

また、図で示したように複数の試薬カートリッジの積層配置を特徴とする。例

えば、複数の試薬カートリッジは、検査カートリッジ20に対向して第二の試薬カートリッジが設置され、前記第二の試薬カートリッジに対向して第一の試薬カートリッジが設置されることを特徴とする。

【0081】

具体的には、第一の試薬カートリッジは前記検査カートリッジに対して前記第二の試薬カートリッジを介して配置されることになる。冷蔵された試薬カートリッジ/常温保管試薬カートリッジ/検査カートリッジのように積層される。

【0082】

また、前記構成では、複数の試薬カートリッジを積層配置したが、前記検査カートリッジに対向して並列設置することもできる。

【0083】

例えば、複数の試薬カートリッジのうち、検査カートリッジ20の第一の領域に対向して第一の試薬カートリッジが配置され、検査カートリッジ20の第二の領域に対向して第二の試薬カートリッジが配置されることを特徴とする。

【0084】

図19に示す実施例では、低温保存の必要な増幅試薬カートリッジ40を試薬カートリッジ20とは別に製作しているが、図23に示すように、検査カートリッジ30内に低温試薬容器472を設け、低温保存の必要な酵素等の増幅試薬を予め保持した状態で、検査カートリッジ30を低温保存してもよい。試薬カートリッジ20には、低温保存の必要がない試薬のみを保存し、常温増幅試薬容器471に、低温試薬以外の増幅試薬を予め保持すればよい。穿孔機13で常温増幅試薬容器471に空気を供給するための常温増幅試薬容器通気孔473に穴をあけ、モータ11を回転させると、常温増幅試薬は常温試薬容器471から流出し、低温試薬容器472内で低温試薬と混合し、流出する。

【0085】

このように、混合流路が形成されている検査カートリッジに20試薬保持する試薬容器を備え、試薬を貯蔵する試薬カートリッジ30に連結する形態にする点を特徴とする。これにより、カートリッジ数の増加を抑制しつつ、前記効果を有することができる。このため、簡易構造なので扱い容易、簡易な構造を構成でき

る。

【0086】

例えば、検査カートリッジ20は試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備え、検査カートリッジ20は試薬カートリッジ30より低い温度で保持された後に分析装置本体に収容されるものであることを特徴とする。

【0087】

例えば、検査カートリッジは、冷蔵（-20℃程度）され、試薬として酵素（増幅時に使うハイブリダイズする酵素）が貯蔵される。試薬カートリッジは、室温保存（5-40℃程度）され、抽出用試薬、検出試薬：蛍光色素等、が貯蔵される。

【0088】

本発明によれば、保存温度条件の異なる2種類の試薬が存在しても、試薬カートリッジを検査カートリッジと別に製作するだけで、試薬カートリッジそのものを分割して製作する必要が無く、製作コストを低減でき、取扱いも容易になる。

【0089】

本発明によれば、試薬の分注操作が不要となり作業不備による試薬の汚染の心配がない。また各試薬の流動を制御するためのバルブを流路途中に設ける必要がなく、流路途中でのバルブ部での液残りは発生せず、前工程での試薬による汚染を防止でき、液体試料中の核酸等の特定成分を高純度に抽出でき、高精度に分析できる。

【0090】

【発明の効果】

本発明により、バルブ成分や複数の試薬を備えた場合の試薬間コンタミを抑制できる高性能の分析装置及び分析用構造体を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一実施例による遺伝子検査装置の全体構成図である。

【図2】

本発明の一実施例による検査モジュールの構成図である。

【図3】

本発明の一実施例による試薬カートリッジの構成図である。

【図 4】

本発明の一実施例による検査カートリッジの構成図である。

【図 5】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび検査カートリッジの断面図である。

【図 6】

本発明の一実施例による検査モジュールの断面図である。

【図 7】

本発明の一実施例による操作手順を示す説明図である。

【図 8】

本発明の一実施例による遺伝子診断装置内の動作手順を示す説明図である。

【図 9】

本発明の一実施例による遺伝子診断装置内の動作手順を示す説明図である。

【図 10】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図 11】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図 12】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図 13】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図 14】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図15】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図16】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図17】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの動作説明図である。

【図18】

本発明の一実施例による検査モジュールの断面図である。

【図19】

本発明の一実施例による増幅試薬カートリッジおよび試薬カートリッジおよび分析カートリッジの上面図である。

【図20】

本発明の一実施例による増幅試薬カートリッジおよび試薬カートリッジおよび分析カートリッジの上面図である。

【図21】

本発明の一実施例による増幅試薬カートリッジおよび試薬カートリッジおよび検査カートリッジの断面図である。

【図22】

本発明の一実施例による検査モジュールの断面図である。

【図23】

本発明の一実施例による試薬カートリッジおよび分析カートリッジの上面図である。

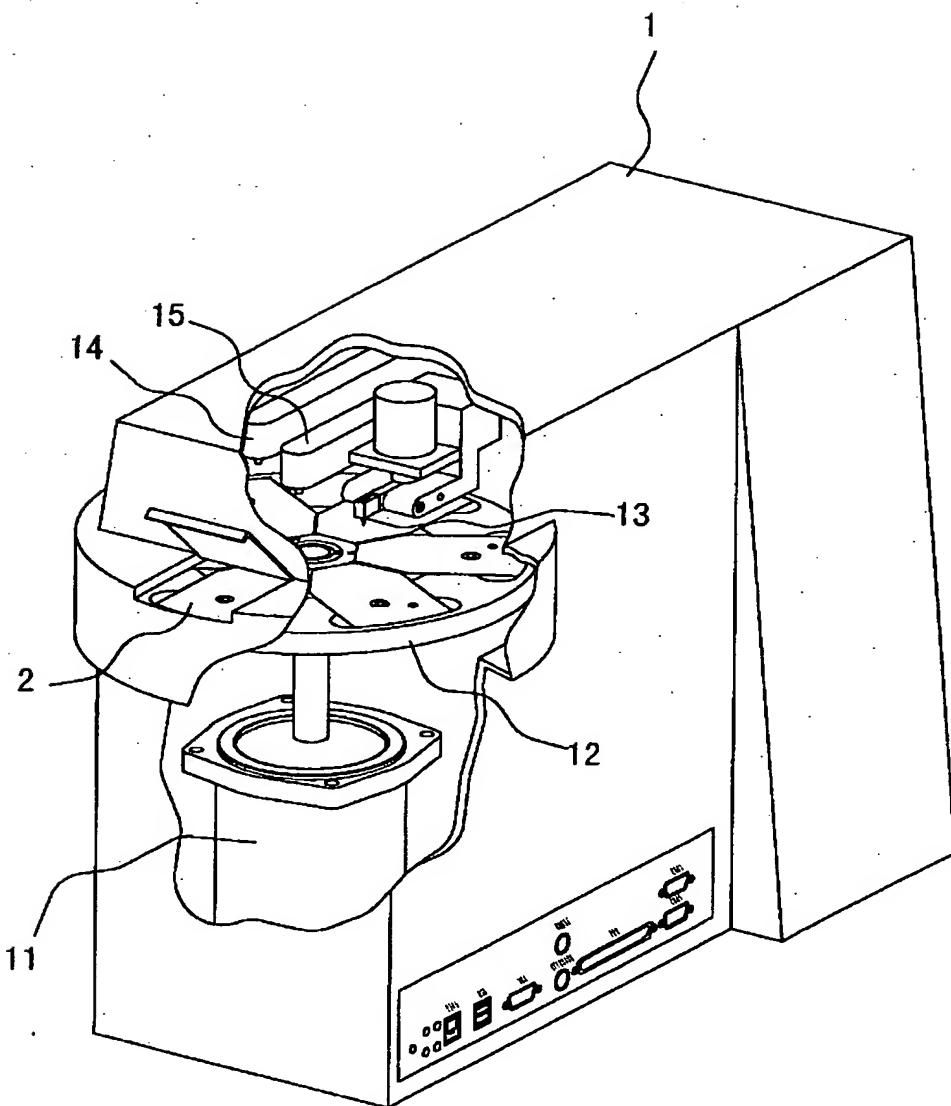
【符号の説明】

1…遺伝子検査装置、2…検査モジュール、11…モータ、12…保持ディスク、13…穿孔機、14…加温装置、15…検出装置、20…試薬カートリッジ、30…検査カートリッジ、40…増幅試薬カートリッジ、

【書類名】 図面

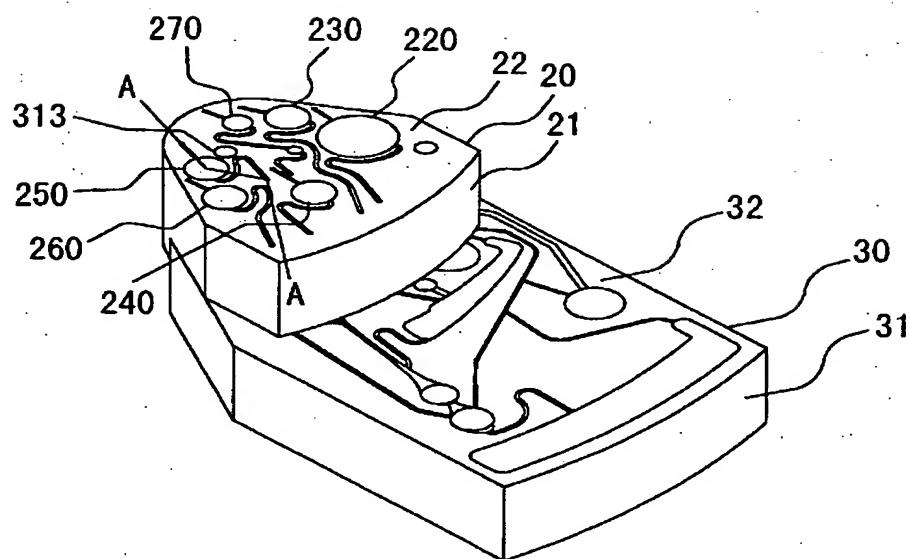
【図1】

図1



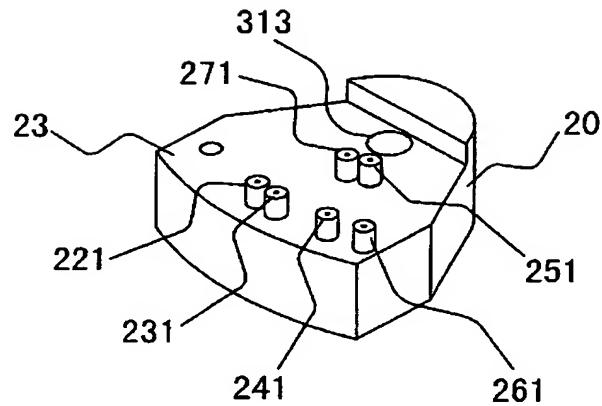
【図2】

図2



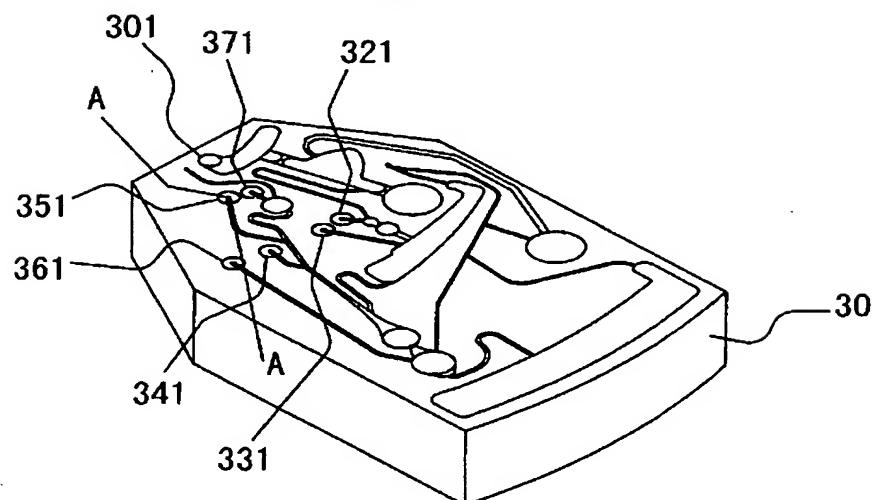
【図3】

図3

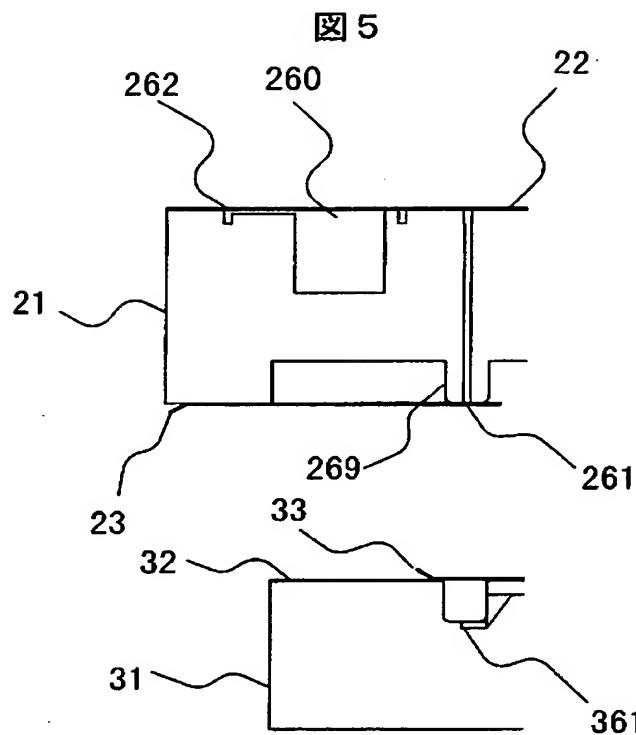


【図4】

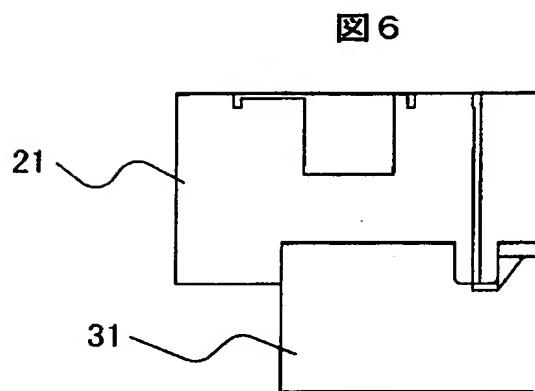
図4



【図5】

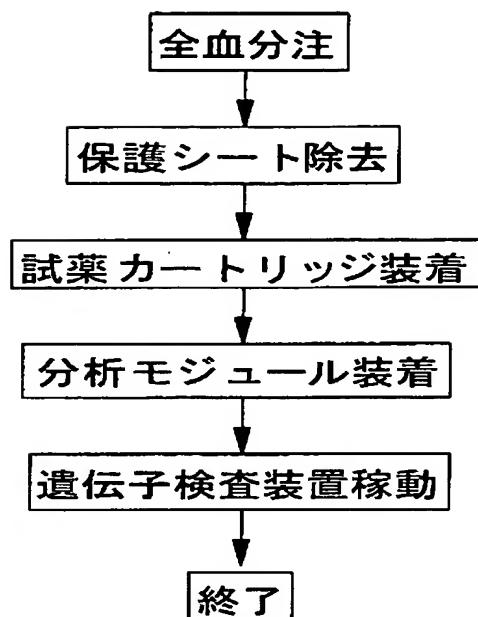


【図6】



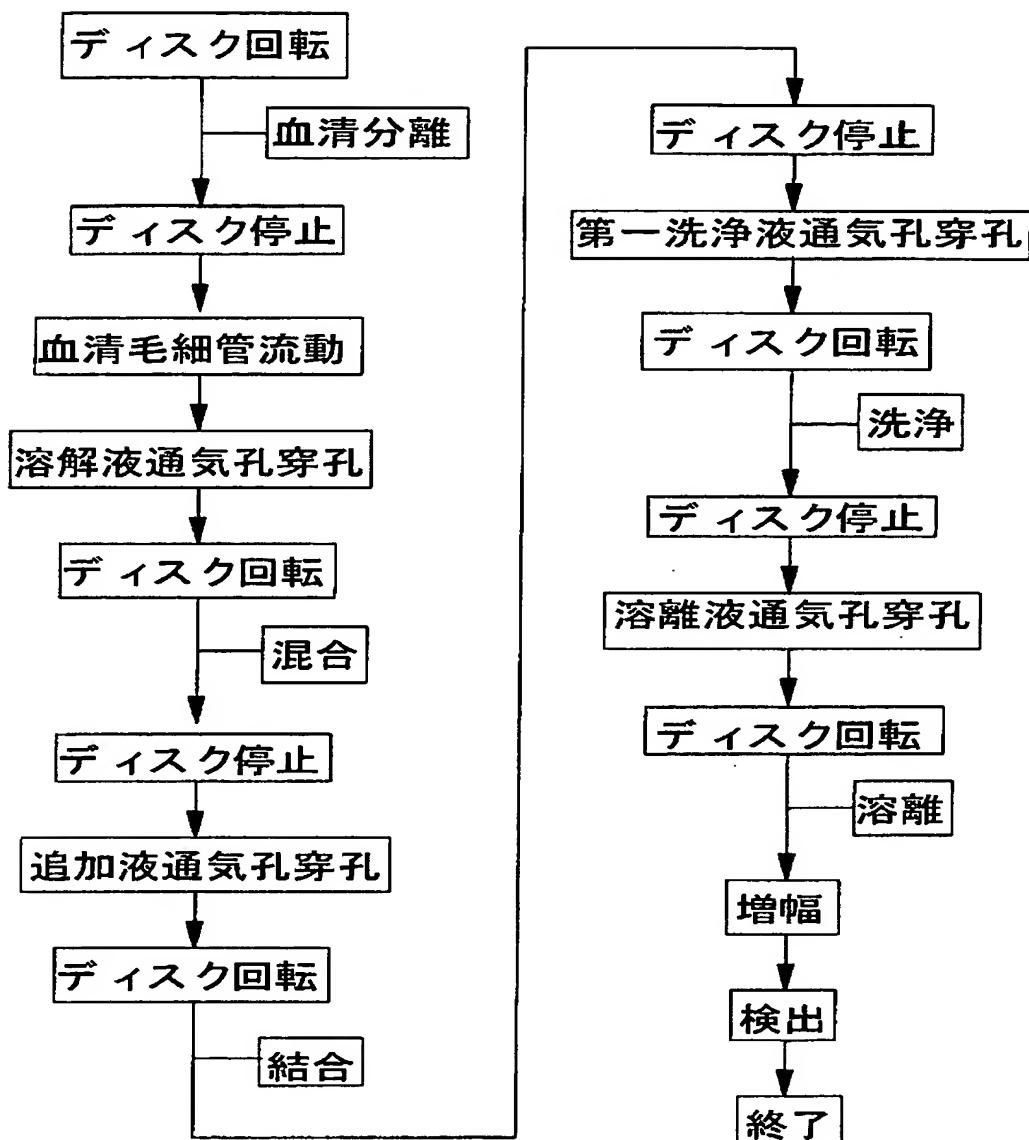
【図7】

図7



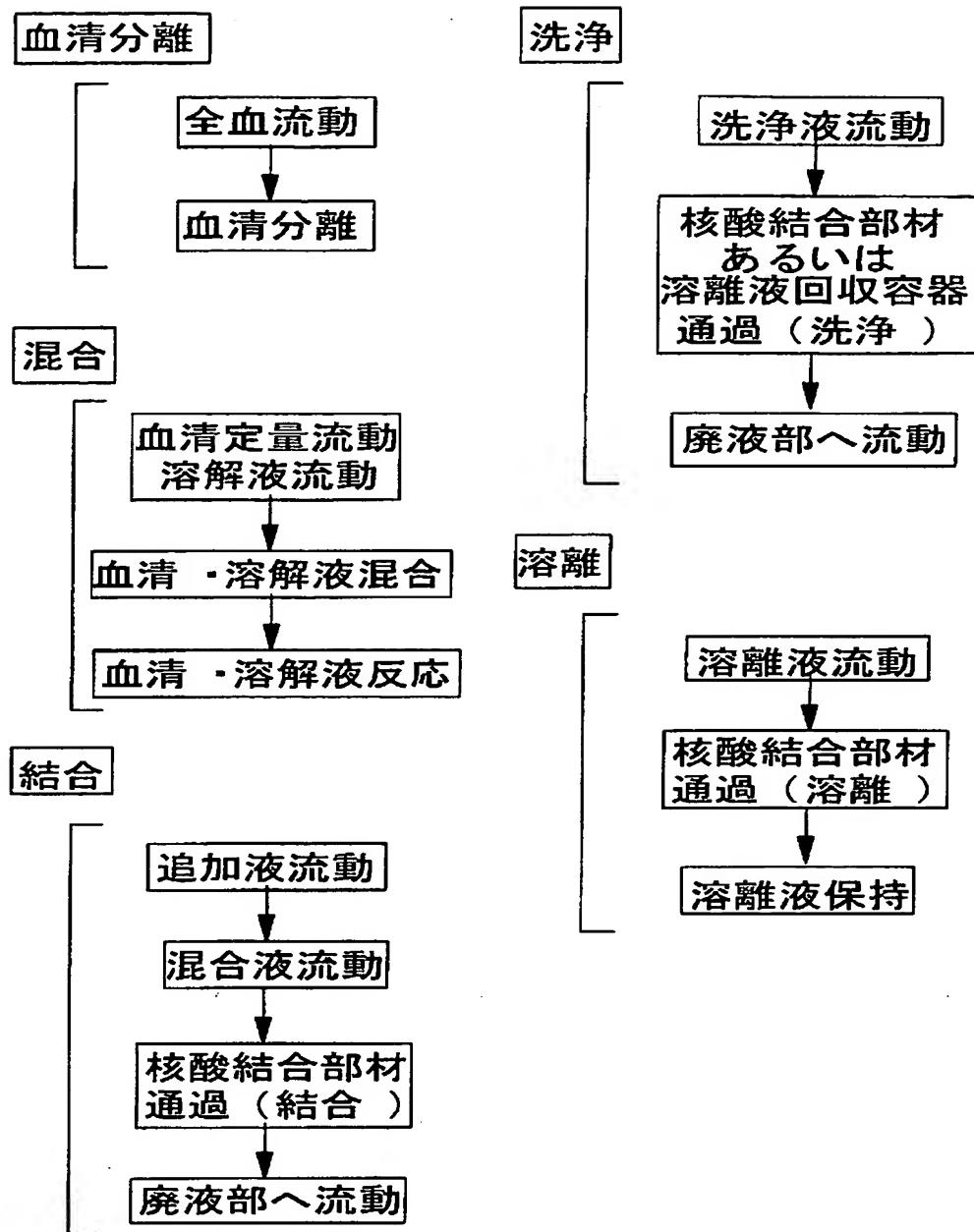
【図8】

図8



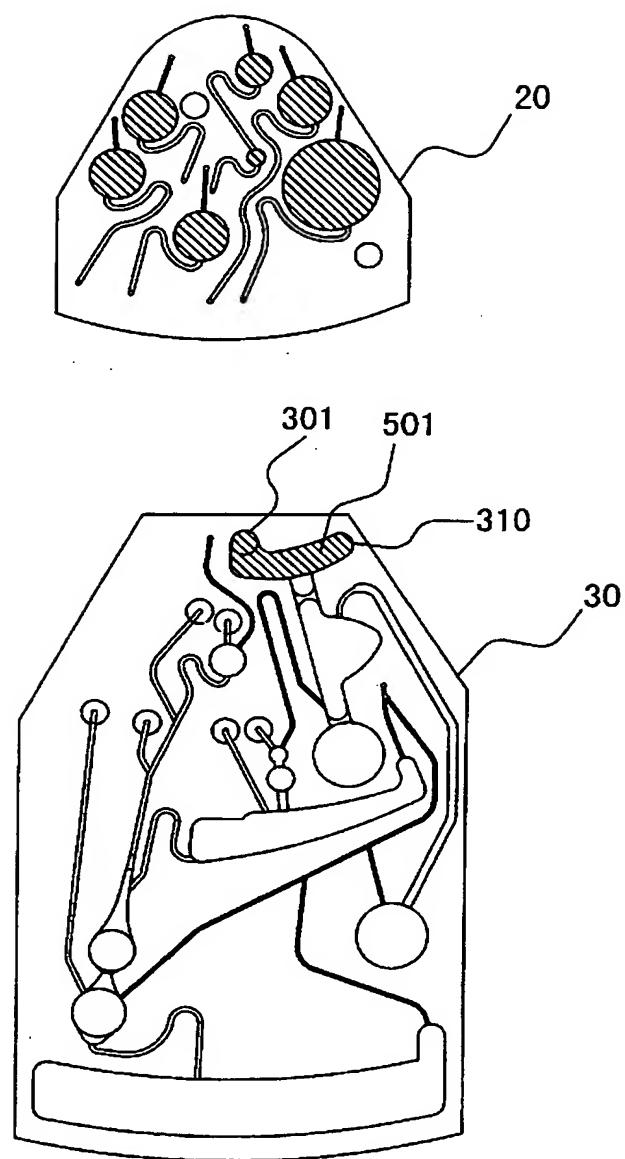
【図9】

図9



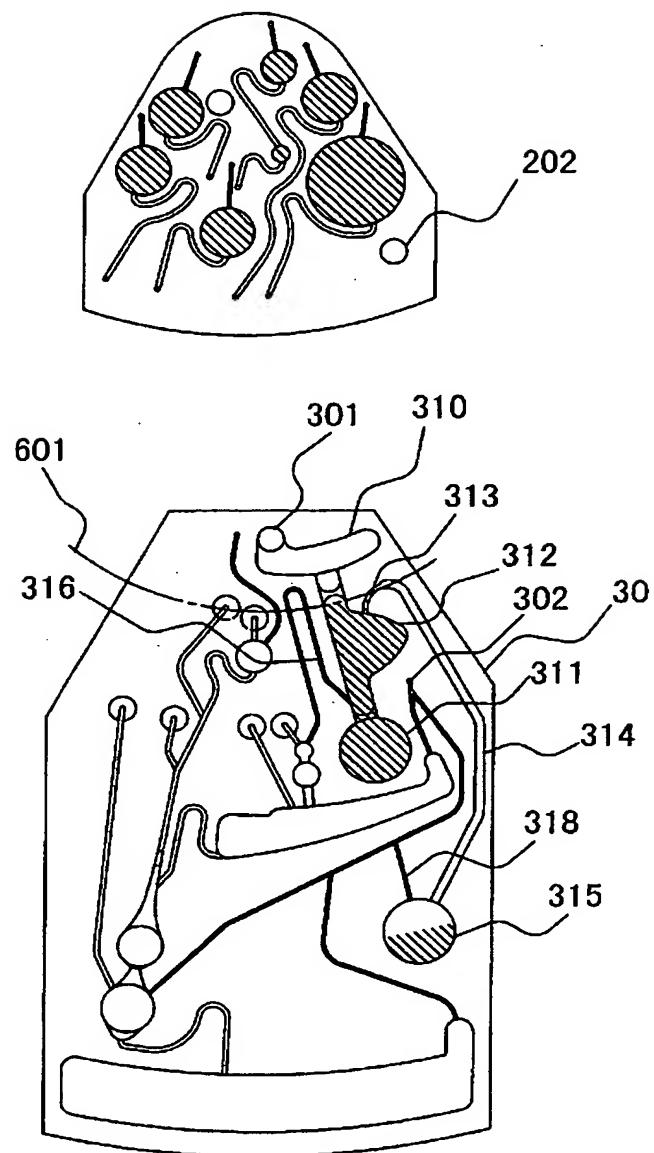
【図10】

図10

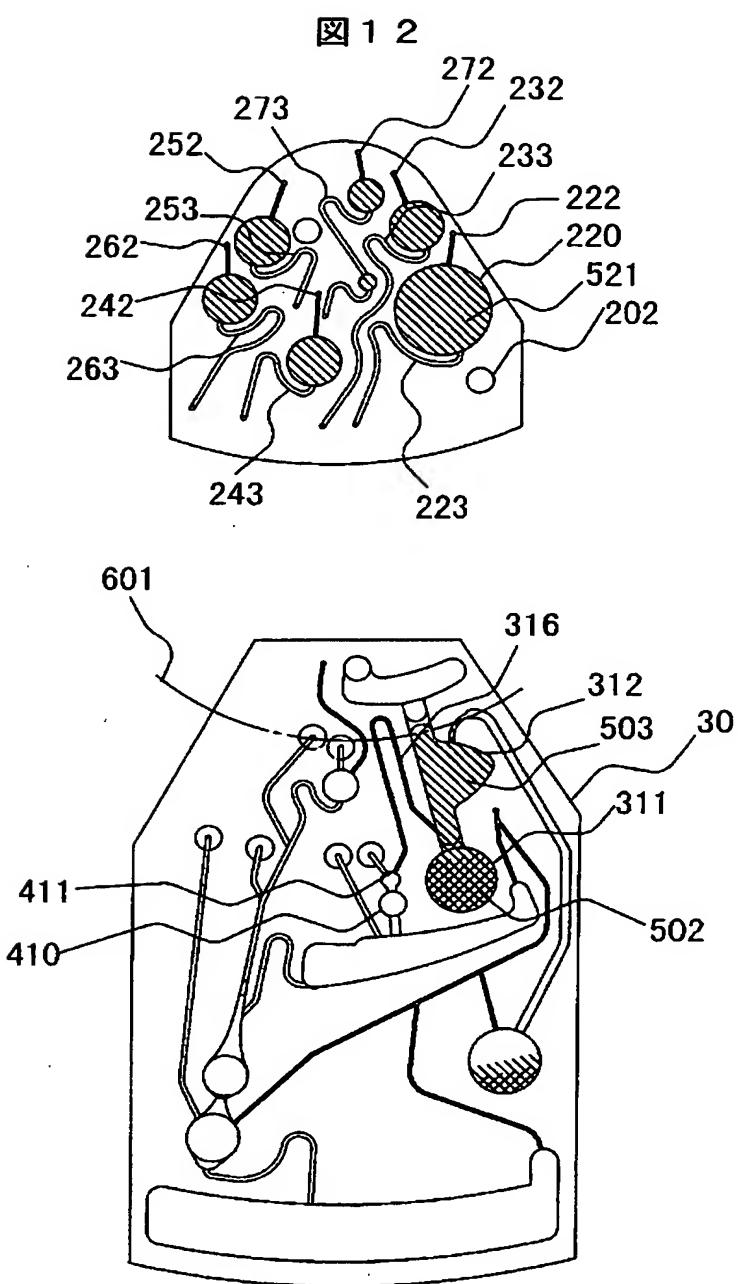


【図11】

図11

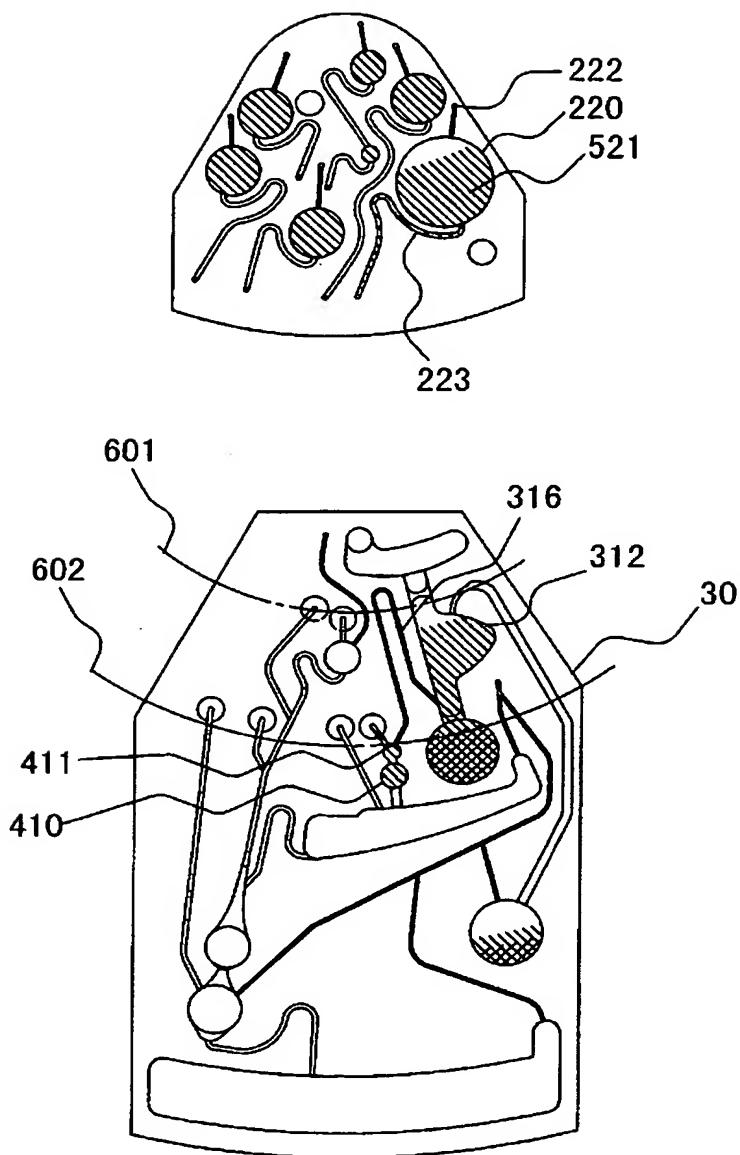


【図12】



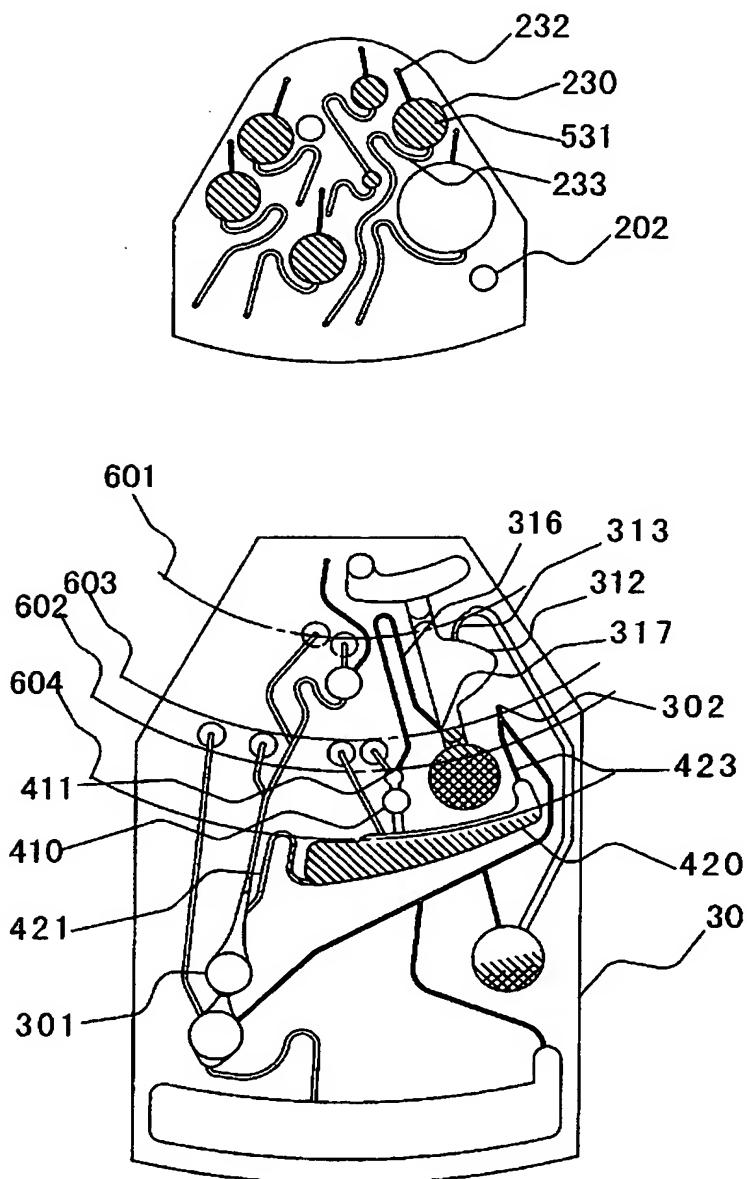
【図13】

図13



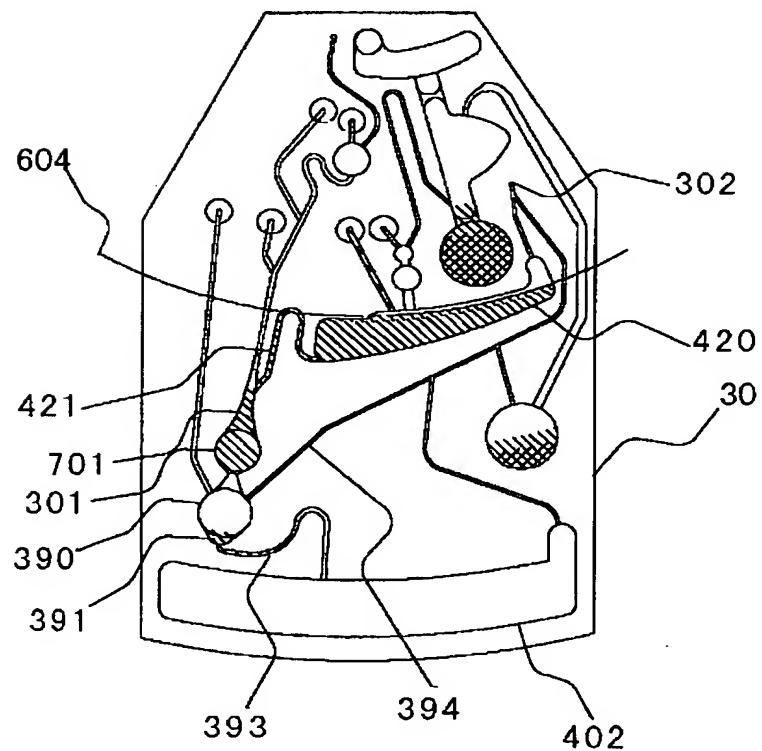
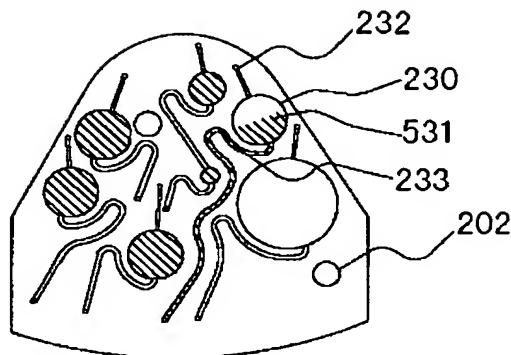
【図14】

図14



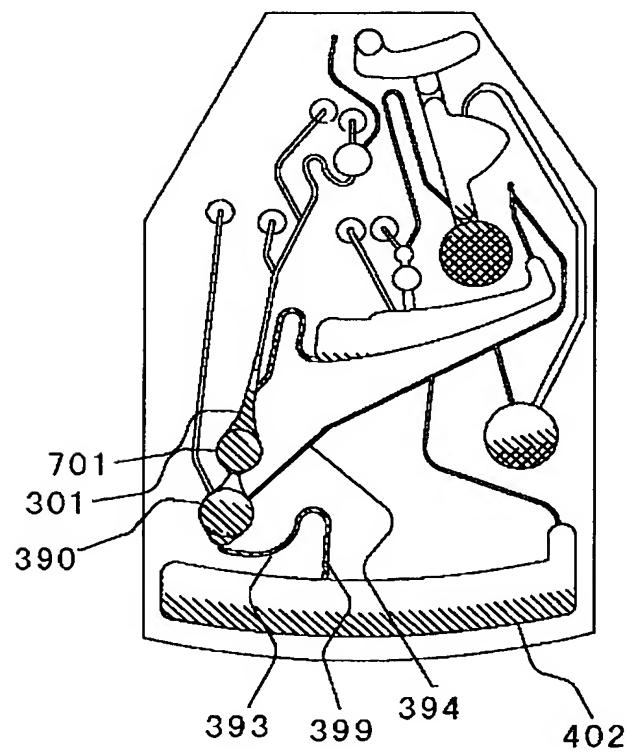
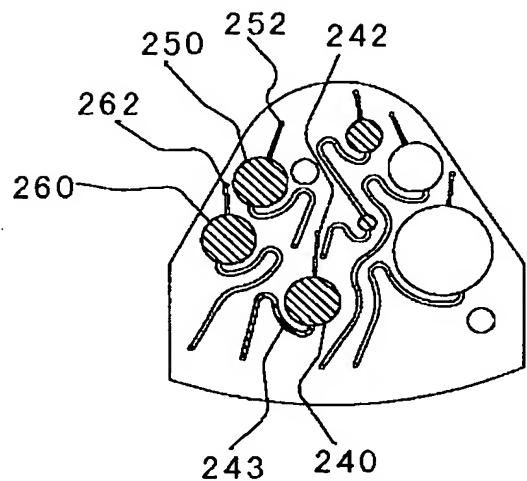
【図15】

図15



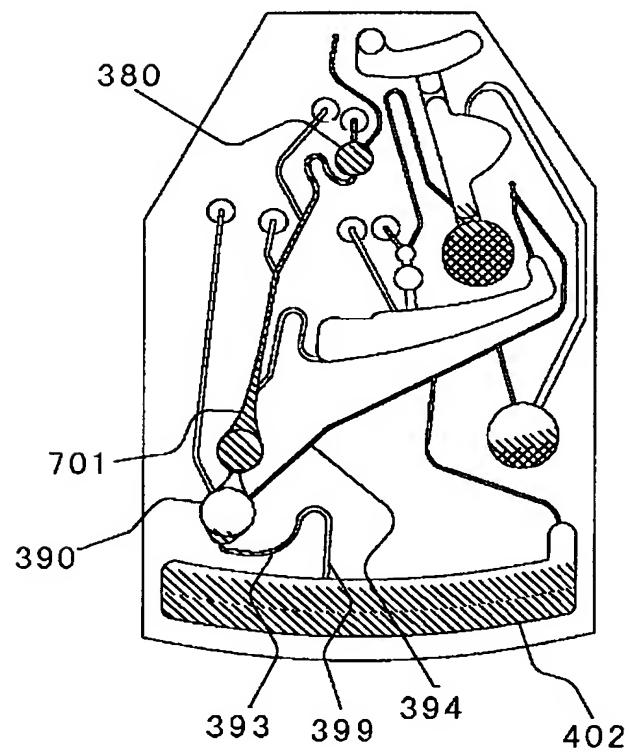
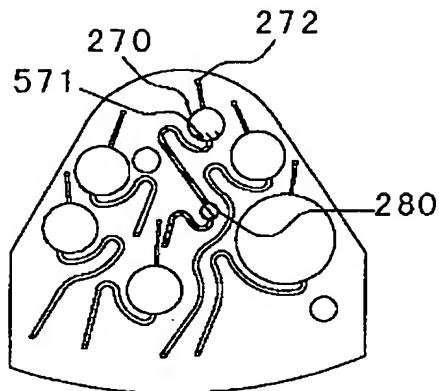
【図16】

図16



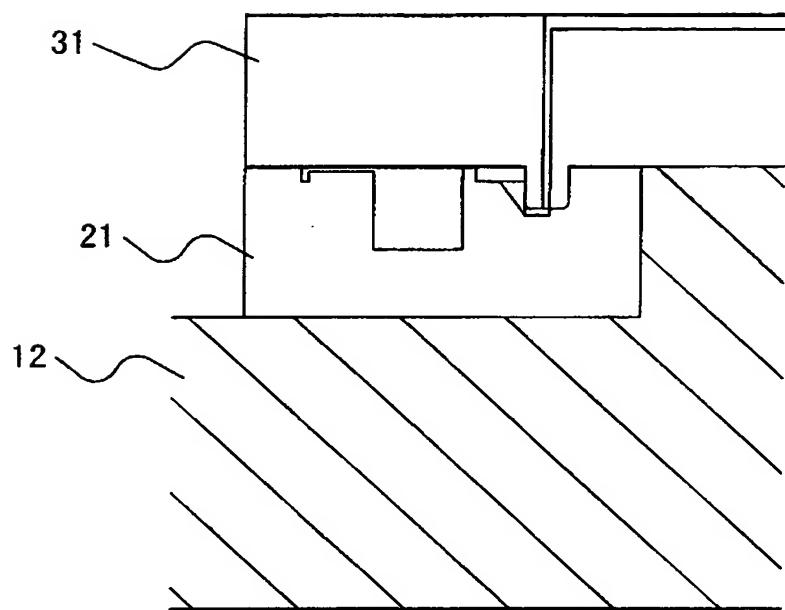
【図17】

図17



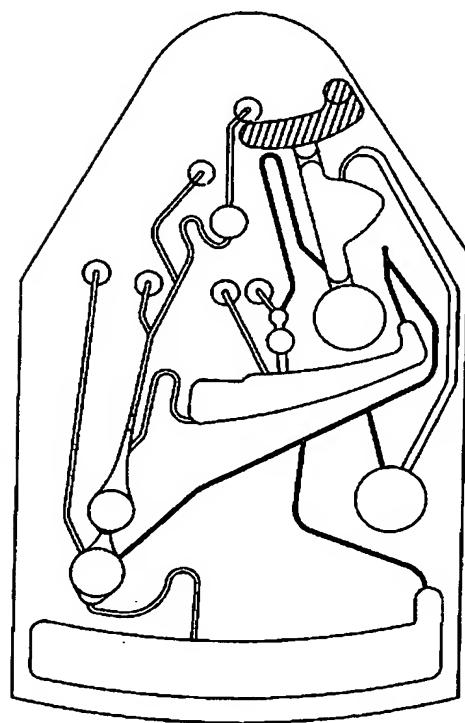
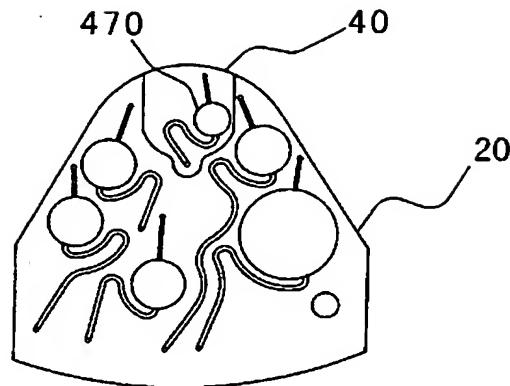
【図18】

図18



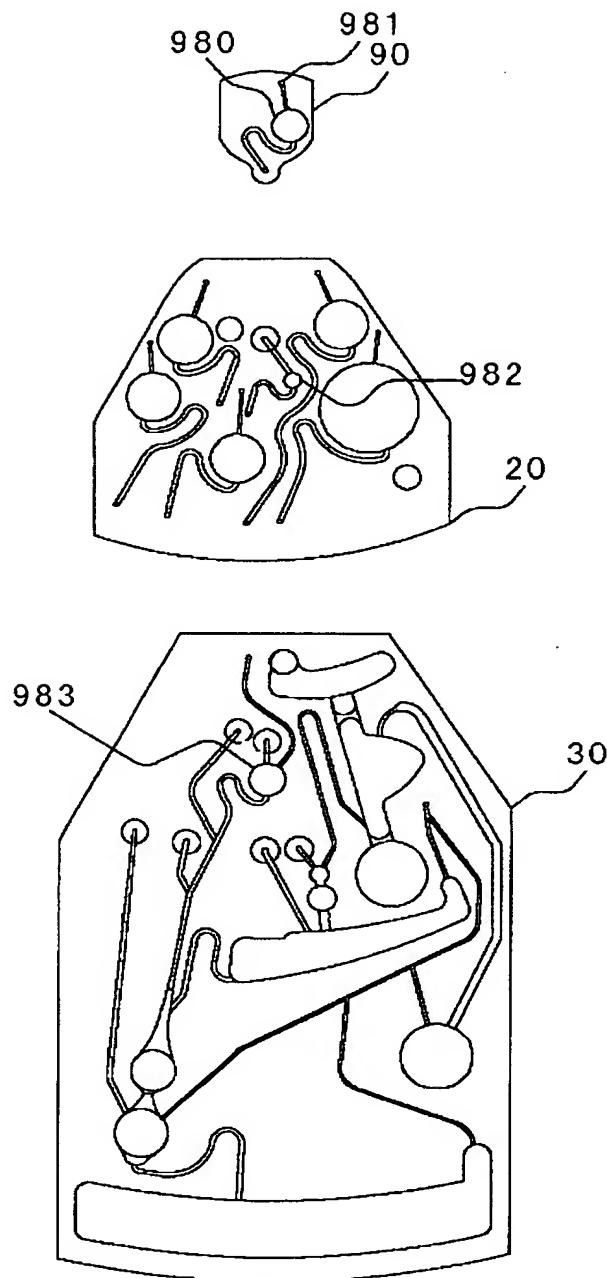
【図19】

図19



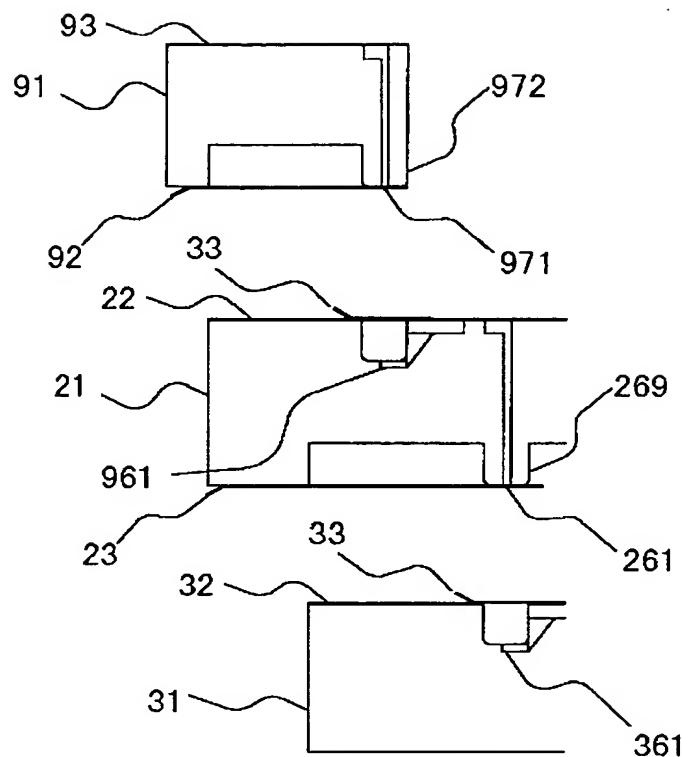
【図20】

図20



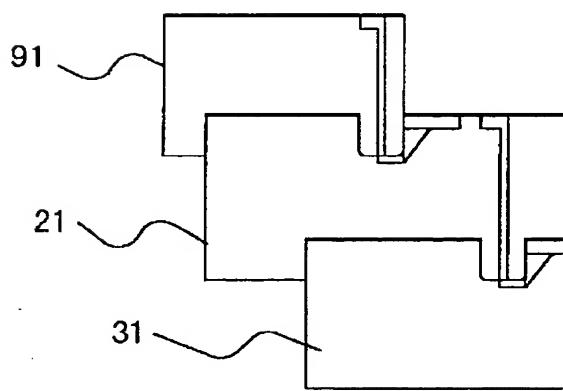
【図21】

図21



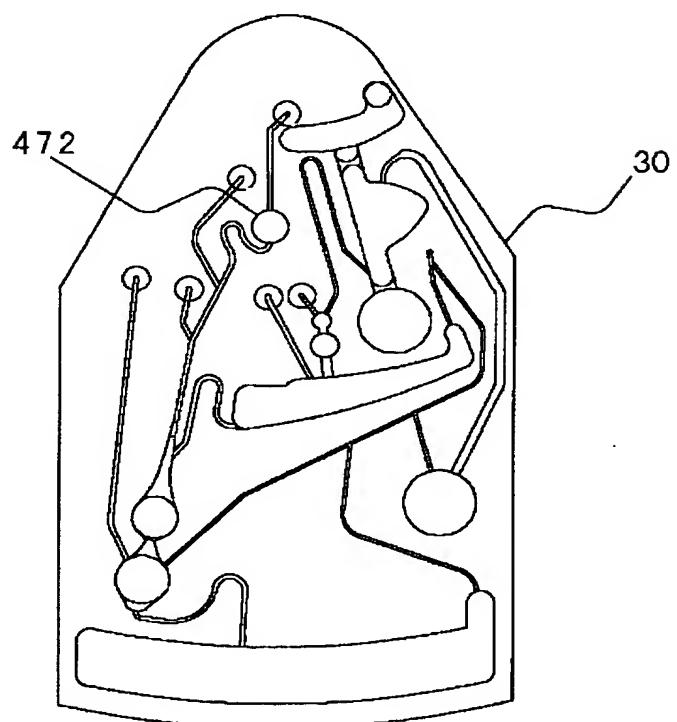
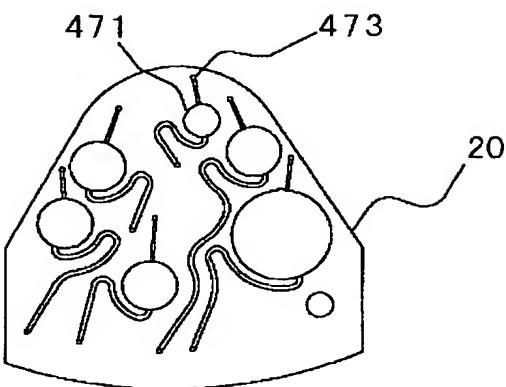
【図22】

図22



【図23】

図23



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

バルブ成分や複数の試薬を備えた場合の試薬間コンタミを抑制できる高性能の分析装置及び分析用構造体を提供する。

【解決手段】

試料が導入され、前記試料と反応させる試薬を保持する構造体が収容され、反応させた後の前記試料の検出機構を備える化学分析装置であって、前記構造体は、複数の試薬を貯蔵する試薬貯蔵部を備えた試薬カートリッジと、前記試薬カートリッジが接続する接続部と、前記複数の試薬が流下する試薬流路と、前記検査対象物が流下する試料流路と、前記試薬と前記検査対象物が反応する反応領域とを有する流路カートリッジと、備えることを特徴とする。

【選択図】 図2

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-098742
受付番号	50300546142
書類名	特許願
担当官	小松 清 1905
作成日	平成15年 5月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 4月 2日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-098742

出願人履歴情報

識別番号 [501387839]

1. 変更年月日 2001年10月 3日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都港区西新橋一丁目24番14号
氏名 株式会社日立ハイテクノロジーズ

()